

REMARKS

Upon entry of the foregoing amendment, claims 1, 2, and 5-9 are pending in the application, with claims 1 and 5 being the independent claims. Claim 1 is sought to be amended. Claims 5-9 are sought to be added. Claims 3 and 4 are sought to be canceled without prejudice to or disclaimer of the subject matter therein.

Claim 1 has been amended to recited that the eugenyl glycoside is present in the antiwrinkle agent in an amount of 1 to 4% by weight, based on the weight of the antiwrinkle agent. Support for this change can be found in the specification as originally filed, e.g., at page 5, lines 15-16.

Support for new claims 5-9 can be found in the specification as originally filed, e.g., at page 3, lines 25-33; at page 5, lines 6-16; and at page 6, line 27, to page 10, line 16.

These changes are believed to introduce no new matter, and their entry is respectfully requested. Applicants respectfully request reconsideration of the present application in view of the foregoing amendments and in view of the reasons that follow.

I. Rejection of the Claims Under 35 U.S.C. § 103

Claims 1-4 are rejected under 35 U.S.C. § 103 as allegedly being unpatentable over Dalko et al., US 2003/0054021 (“Dalko”). (Office Action, at page 3, lines 14-15.) Applicants respectfully traverse.

According to the Office, Dalko teaches a composition comprising 7-oxo-DHEA derivatives and a method for treating the adverse signs of aging of the skin by administration of the composition, and teaches that the composition can further comprise 5 α -reductase inhibitors, including “extracts of *Eugenia caryophyllata* containing eugenol or eugenyl glucoside (paragraph 0115-0129).” (Office Action, at page 3, lines 16, to page 4, line 4.) The Office notes that the 5 α -reductase inhibitor can constitute from 0.01% to 5% of the total weight of the composition (Office Action, at page 4, lines 6-7), and that the presence of eugenyl glycoside in a composition for treating the adverse signs of aging of the skin would inherently also function as an antiwrinkle agent (Office Action, at page 4, lines 13-15). The Office states that although Dalko “does not exemplify an antiwrinkle composition comprising a eugenyl glycoside, the reference does provide sufficient disclosure as to what various components can be included into an antiwrinkle composition,” and concludes that,

accordingly, "it would have been *prima facie* obvious for one of ordinary skill in the art to prepare an antiwrinkle composition [comprising] eugenyl glucoside." (Office Action, at page 5, lines 1-5.)

Claims 3 and 4 have been canceled, rendering the rejection moot with respect to these claims.

Regarding claims 1 and 2, Applicants believe that, contrary to the position taken by the Office, one of skill in the art, in view of Dalko, would not have arrived at the antiwrinkle agent as presently claimed for the following reasons.

Present claim 1 recites an antiwrinkle agent comprising an eugenyl glycoside in an amount of 1 to 4% by weight based on the weight of the antiwrinkle agent.

Applicants submit that although Dalko discloses extracts of *Eugenia caryophyllata* containing eugenol or eugenyl glucoside, as noted by the Office, extracts of clove bud (*i.e.*, extracts of *Eugenia caryophyllata*) contain substantially no eugenyl glycoside. See, e.g., Hamada *et al.*, *Fragrance Journal*, 2001-3, pp. 47-52 (attached hereto as Exhibit 1, with partial English-language translation), which indicates that extracts of clove bud comprise "70 to 90% of eugenol, and as the other components, acetyl eugenol, caryophyllene, etc., have been known." (Hamada *et al.*, partial English-language translation, lines 12-13.) Also, according to this attached excerpt, at the time of flowering of the bud, eugenol is present as a glycoside (Hamada *et al.*, partial English-language translation, lines 18-20). Applicants also attach pages 81-82 of "Botanicals: A Phytocosmetic Desk Reference," published by CRC Press (copy attached hereto as Exhibit 2), which indicate that extracts of clove bud contain 60 to 90% eugenol, 2 to 27% eugenol acetate, and 5 to 12% β -caryophyllene (page 82, under the subheading "Constituents," at lines 1-2), indicating that substantially no eugenyl glycoside is contained in clove bud extract.

Moreover, Applicants note that Dalko indicates at the paragraph [0130] that the 5 α -reductase inhibitor, when included in the disclosed compositions, is useful for treating seborrhea, hirsutism, and/or androgen-dependent alopecia. According to Hamada *et al.*, *Fragrance Journal*, 2001-3, pp. 47-52, on page 50, Table 1, the inhibitory activity (IC₅₀ (%)) of eugenyl glycoside (4.0600) is only about 1% of that of the eugenol (0.0430). Thus, even if an extract of clove bud (*i.e.*, extracts of *Eugenia caryophyllata*) containing eugenyl glucoside were formulated in an amount of 0.001 to 10% in the cosmetic compositions of Dalko, the

effect of the eugenyl glucoside as a 5 α -reductase inhibitor would be extremely weak. Thus, Applicants believe that one of ordinary skill in the art would not have been motivated to prepare an antiwrinkle composition comprising a eugenyl glucoside-containing extract of *Eugenia caryophyllata* in an amount of 1 to 4% by weight, as recited in the present claims, because such a composition would have a weak 5 α -reductase inhibitor activity.

For these reasons, Applicants believe that one of skill in the art, in view of Dalko, would not have arrived at the antiwrinkle agent of the claims. Accordingly, claims 1 and 2 would not have been obvious in light of this reference.

Applicants believe that the rejection of claims 1-4 under 35 U.S.C. § 103 has been overcome or rendered moot and requests that the rejection be withdrawn.

II. New Claims

In this response, Applicants have added new claims 5-9. Applicants believe that the reference cited in the outstanding rejection does not teach or suggest the method set forth in new independent claim 5 or the additional elements of dependent claims 6-9 when considered in combination with claim 5.

CONCLUSION

Based on the foregoing remarks, Applicants respectfully request that the Examiner reconsider all rejections and that they be withdrawn. Applicants believe that the present application is now in condition for allowance. Favorable reconsideration of the application as amended is respectfully requested.

The Examiner is invited to contact the undersigned by telephone if it is felt that a telephone interview would advance the prosecution of the present application.

The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required regarding this application under 37 C.F.R. §§ 1.16-1.17, or credit any overpayment, to Deposit Account No. 19-0741. Should no proper payment be enclosed herewith, as by a check or credit card payment form being in the wrong amount, unsigned, post-dated, otherwise improper or informal or even entirely missing, the Commissioner is authorized to charge the unpaid amount to Deposit Account No. 19-0741. If any extensions of time are needed for timely acceptance of papers submitted herewith, Applicants hereby petition for

such extension under 37 C.F.R. § 1.136 and authorizes payment of any such extensions fees to Deposit Account No. 19-0741.

Respectfully submitted,

Date December 29, 2008

FOLEY & LARDNER LLP
Customer Number: 22428
Telephone: (202) 672-5540
Facsimile: (202) 672-5399

By Ann E. Summerfield

Paul D. Strain
Attorney for Applicant
Registration No. 47,369

Ann E. Summerfield
Attorney for Applicant
Registration No. 47,982

丁子の育毛効果

持続型 5 α レダクターゼ活性阻害物質を配合した育毛剤の開発

濱田 和人*¹ 池本 毅*²

Abstract : Androgenetic alopecia, or male pattern baldness, affects a large population. For treatment, we developed eugenyl glucoside as one of the precursors of eugenol in clove bud. The release of eugenol from eugenyl glucoside on human scalp showed an increase that began from just after application, and remained sustained after 24 hours. Eugenol generated from eugenyl glucoside showed a much stronger 5 α -reductase inhibitory effect than other related compounds and plant extracts. In a clinical pilot study, the efficacy rate of a hair growth agent containing 0.5% eugenyl glucoside was 10/12 (83.3%). No adverse reactions were observed in any patients throughout the study period. Moreover, a 0.5% dose of eugenyl glucoside showed a mitigative effect against alcohol. All these results suggest that eugenyl glucoside was a useful active ingredient for hair re-growth products.

Key words : clove bud, eugenol, eugenyl glucoside, 5 α -reductase inhibitor, hair re-growth, androgenetic alopecia

1. はじめに

我々が研究の対象としている男性型脱毛症については、現在、いくつかの新たな知見が得られているが、その詳細な原因究明には至っていないのが現状である^{1)~5)}。その発症の原因には毛乳頭および毛包周辺の毛細血管の循環障害、皮脂腺機能の過度な昂進や皮脂分泌障害、ストレスの蓄積、免疫機能の低下、毛母細胞の機能低下、毛の成長に参与する各種酵素活性の異常、フケの過剰発生（皮脂分泌異常・頭皮細菌類の増殖）、頭皮

の緊張や過剰乾燥等が関与しており、さらに主たる要因のひとつとして男性ホルモンの関与がハミルトンによって報告されている³⁾⁴⁾。すなわち、思春期に去勢された男性において男性型脱毛症は発症せず、脱毛のある人を去勢した場合に、脱毛はそれ以上進行しないこと、また、去勢後、男性ホルモン誘導体のひとつであるテストステロンプロピオネートを投与すると脱毛症の家系のヒトでのみ脱毛が進行することが報告されている。したがって、頭皮の男性ホルモンの作用を制御することによって、脱毛を予防し、発毛を促進して毛成

"Effect of clove bud oil related eugenyl glucoside on hair growth."

*¹ Kazuto Hamada (Basic Research Laboratory, Kanebo Ltd., カネボウ株式会社基礎科学研究所—250-0002 神奈川県小田原市寿町5-3-28)



*² Takeshi Ikemoto (Cosmetics Laboratory, Kanebo Ltd., カネボウ株式会社化粧品研究所—250-0002 神奈川県小田原市寿町5-3-28)

*¹ (写真左) 1959年鹿児島県生まれ。1984年早稲田大学理工学部応用化学科修了、1986年早稲田大学理工学研究科修士過程修了、同年鐘紡㈱入社、1989年英国ブラッドフォード大学バイオメディカルサイエンス学部留学、1994年同大学博士過程修了、現在基礎科学研究所第2研究グループ主任研究員補。理学博士。

*² (写真右) 1958年香川県生まれ。1982年慶応義塾大学応用化学科修了、同年鐘紡㈱入社、現在化粧品研究所研究開発グループ主任研究員。

長を高めることが十分に期待できる^{6) 7)}。

男性ホルモンの作用機序は、まず、生体において主な男性ホルモンであるテストステロンが細胞膜を濃度依存的に透過し、細胞内の5 α -レダクターゼにより活性型の5 α -ダイヒドロテストステロン(DHT)に変換される⁸⁾。次に、DHTは、男性ホルモン受容体と結合し、さらに転写共役因子(コファクター)とも会合する。このDHT-受容体複合体は、核の非ヒストン領域と支持体であるレスポンスエレメントを介して結合することでDNA合成レベルでの情報を伝達し、結果として、細胞の増殖や周期を制御する^{9) 10)}。一方、男性ホルモンに対する感受性の低い組織では、テストステロン自身も男性ホルモン受容体と結合し、DNA合成レベルでの情報伝達を行うと考えられる。男性ホルモンを調節する作用点としては、①5 α -レダクターゼがテストステロンをDHTに変換する点と、②DHTが、男性ホルモン受容体および転写共役因子と結合する点とが考えられる(図1)。しかしながら、育毛剤には、副作用を考慮して、①の5 α -レダクターゼを調節し、局所で効果的な抗男性ホルモン作用を有する物質を配合することが好ましいと思われる^{11) 12)}。我々は安全性の高い抗男性ホルモン作用を有する物質を探索してきた。今回、丁子(チョウジ)の成分に5 α -レダクターゼ活性阻害作用を確認し、育毛剤配合成分として開発したので報告する。

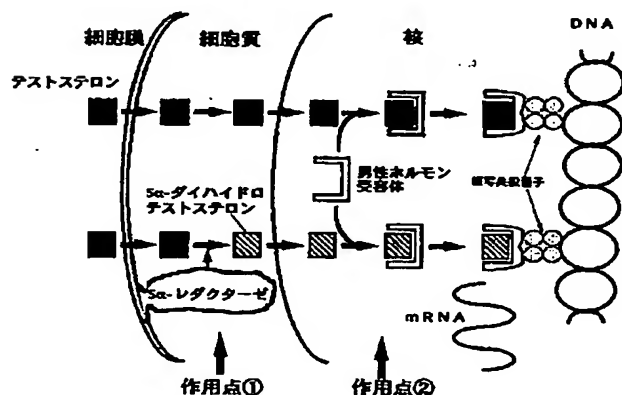


図1 男性ホルモンの作用機序

2. 丁子(チョウジ)の主成分オイゲノールとその前駆体オイゲニルグルコシド

丁子(チョウジ)は学名:Eugenia caryophyllataと呼ばれるフトモモ科の常緑高木のつぼみで、このつぼみを天日で乾燥したものが世界四大スパイスのひとつであるクローブとして用いられている。このクローブの食用としての歴史は古く紀元前にまでも溯り、その効果は胃、腸の妙薬として用いられた。また、クローブを食すると髪が健やかとなり、育毛効果に優れていて、さらに、白髪にならないと伝承されてきた。現在、このつぼみを蒸留して得られる丁子油は化粧品や薬品の賦香料としても広く用いられている。

この丁子油の成分は70~90%がオイゲノールで、その他にアセチルオイゲノール、カリオフィレン等が知られている。この主成分であるオイゲノールは優れた抗炎症作用、抗菌作用や抗酸化作用等が報告され^{13)~16)}、さらに、抗男性ホルモン様の作用があるとされてきた¹⁷⁾。しかしながら、オイゲノールには特異臭があり、揮発性があるため、何らかの製剤化の工夫が必要と考えられた。そこで、我々は、丁子に含まれるオイゲノールがそのつぼみの開花時に配糖体として存在することに着目し^{18) 19)}、種々の配糖体について検討してきた。その結果、オイゲノールの配糖体は無臭で親水性の白色粉末で安定な物質であり、その中のひとつとしてオイゲニルグルコシドを育毛剤配合成分として検討した(図2)。

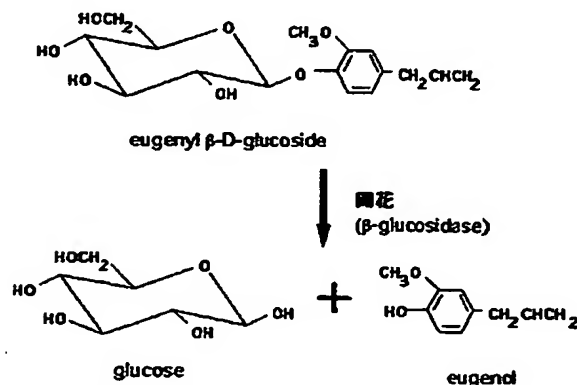


図2 オイゲニルグルコシドの構造

3. ヒト頭皮におけるオイゲニルグルコシドからオイゲノールへの生成

ヒト頭皮でのオイゲニルグルコシドの挙動を調べるため、頭皮を洗浄して0.5%濃度のオイゲニルグルコシド水溶液を塗布し、ダイナミックヘッドスペースガス法にてオイゲニルグルコシドから生成するオイゲノールを測定した²⁰⁾。すなわち、試料を塗布した頭部にテトラバッグを被せ、500ml/minの流速にて空気を30分間循環させTENAXに吸着させた。その吸着量はガスクロマトグラフィーを用いて分析し、検出されたオイゲノールのピーク面積を測定し、相対面積比を算出した(図3)。その結果、オイゲニルグルコシドは0.5%濃度を外用した場合、ヒト頭皮常在菌の β -glucosidaseにより徐放的にオイゲノールと糖とに乖離し、その効果は20時間以上持続した

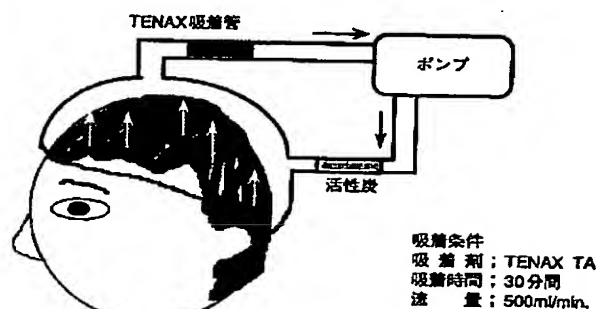


図3 ダイナミックスペースガス法

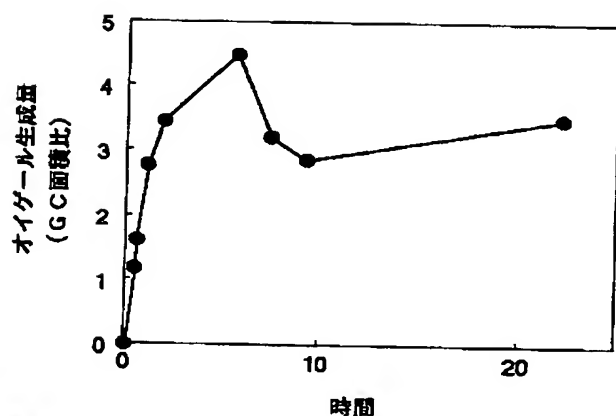


図4 オイゲニルグルコシドから生成されるオイゲノール量の経時的変化

(図4)。したがって、一度、頭部に塗布すると約1日間、頭皮でオイゲニルグルコシドからオイゲノールが供給されることになる。

4. オイゲニルグルコシドより生成するオイゲノールの抗男性ホルモン作用

オイゲニルグルコシドより生成するオイゲノールの抗男性ホルモン作用を調べるため、5 α -レダクターゼ活性阻害試験をマイクロラジオアッセー法にて実施した^{21) 22)}。1 μ Ciの¹⁴C-テストステロンおよび試料溶液を添加し、50mM NADPHおよび緩衝溶液を加え攪拌し、反応は5 α -レダクターゼ酵素溶液を添加することにより開始した。37 $^{\circ}$ C、60分間インキュベートした後、クロロホルム：メタノール (1：2) 溶液を加え、遠心して分析用サンプルを得た。TLC板にキャリアーステロイドおよびサンプルをスポットし、①ジクロロメタン：ジエチルエーテル (70：10)、②クロロホルム：ジエチルエーテル (90：10) の2段階TLCを実施し、BAS1500を用いて、5 α -レダクターゼによるテストステロンから5 α -ダイハイドロテストステロンへの変換率を測定した。試料無添加の場合の変換率を100%として、各試料の残存酵素活性(%)とした。残存酵素活性が50%となる試料添加濃度をIC₅₀値として5 α -レダクターゼ活性阻害能の指標とした。

本系で評価した結果、ヒト頭皮でオイゲニルグルコシドより生成されるオイゲノールの5 α -レダクターゼ活性阻害能はIC₅₀値=0.043%であり、その他の植物抽出物と比較して、本酵素に対する強い阻害作用を示した(図5、表1)。実際、オイゲノールはオイゲニルグルコシドと比較して約100倍、また、すでに当社が開発したデュークエキスより約20倍も強い5 α -レダクターゼ阻害活

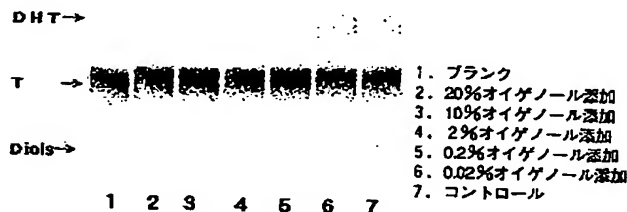


図5 オイゲノールの5 α -レダクターゼ阻害パターン

表1 植物由来成分の5 α -レダクターゼ阻害活性

サンプル名	IC ₅₀ (%)
陽性コントロール (E2)	0.0022
オイゲノール	0.0430
ラベンダー油	0.2100
ごま油	0.2300
デュークエキス	0.8000
ゲンチアナエキス	1.5800
ジオウエキス	2.2400
チョウジエキス	2.2400
加工ブシエキス	2.8900
グロースフィリンエキス	2.9200
Cedrat油	3.0600
シトラス油	3.2200
オイゲニルグルコシド	4.0600
キャバ茶エキス	4.3000
サンショウエキス	13.8000
アカメガシワ	> 20
アセロラエキス	> 20
オナモミエキス	> 20
カプサイシン	> 20
コンズランゴエキス	> 20
サンザシエキス	> 20
ジオウギエキス	> 20
トウチエキス	> 20
ニンジンエキス	> 20
ヘンナエキス	> 20
ペパーミントエキス	> 20

性を示した。さらに、基質であるテストステロンの濃度を変えて残存酵素活性を測定し、Lineweaver-Burkの逆数プロットするとオイゲノールは拮抗・非拮抗混合型の阻害反応様式を示すことが判明した(図6)。

5. ヒトでのオイゲニルグルコシドの育毛効果

最終的にヒトへの作用を調べるため、オイゲニルグルコシド配合製剤を作製し、ヒト臨床試験を皮膚科医の指導下で実施した²⁰⁾。被験者は、男性型脱毛症の男女とし、頭部に脱毛以外の疾患を合併している症例は除外した。投与方法としては、朝夕2回適量のオイゲニルグルコシド配合製剤を脱毛のある部位およびその周辺の頭皮に塗布させた。試験結果の評価は、使用試験前と比較した改善度を悪化、不変、軽度改善、中等度改善、著明

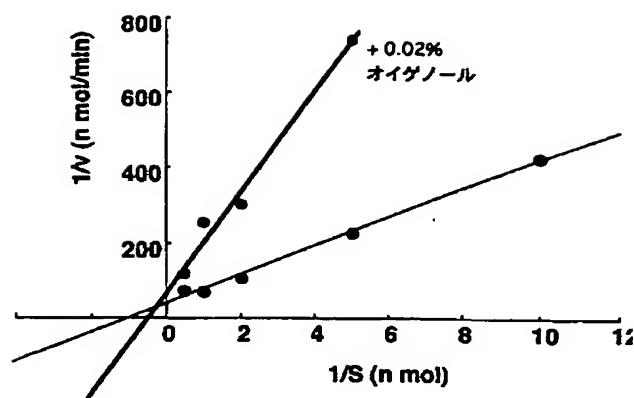


図6 オイゲノールの5 α -レダクターゼ阻害様式 (Lineweaver-Burkプロット)

改善の5段階でスコアを付け、軽度改善以上の比率を有効率とした。また、試験中、副作用が認められた場合は即刻試験中止することとした。オイゲニルグルコシド配合製剤について、12名の男性型脱毛症患者に対する臨床試験を実施した結果、不変2名、軽度改善9名、中等度改善1名であり、有効率83.3%の良好な育毛作用が認められた(表2)。また、試験中、副作用はまったく認められなかった。一例として、中等度改善した患者の使用前、後の写真を図7に示す。本オイゲニルグルコシド配合製剤の使用による脱毛症の改善は明らかである。

6. オイゲニルグルコシドのアルコール刺激緩和作用

多くの育毛剤はアルコール-水製剤であり、顧客の中にはアルコールの刺激を懸念する場合もある。オイゲニルグルコシドはオイゲノールの配製体であり、アルコール刺激に対する緩和作用が期待された。そこで、オイゲニルグルコシドのアルコール刺激緩和作用を赤血球溶血性試験にて調べた。血液より分離して得た赤血球を生体膜のモデルとして用い、アルコールによる膜損傷度を赤血球から溶出するヘモグロビン量として測定した²⁰⁾。なお、エタノール濃度55%水溶液のヘモグロビン溶出量をブランクとし、各濃度のオイゲニルグルコシドを添加した場合の相対的なヘモグロビン溶出量を指標とした。

表2 オイゲニルグルコシド製剤のヒト使用試験のまとめ

患者数:	12名
家族歴:	父系に脱毛症歴有 7名 母系に脱毛症歴有 3名
改善度:	著明改善 0名 (0%) 中等度改善 1名 (8.3%) 軽度改善 9名 (75.0%) 不変 2名 (14.7%) 悪化 0名 (0%)
副作用:	なし
有効率:	83.3%

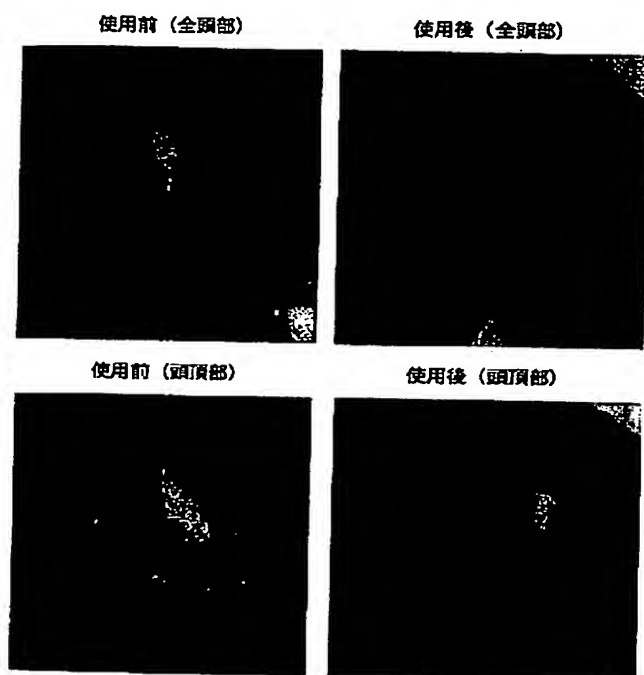


図7 オイゲニルグルコシド製剤のヒト使用試験結果の一例 (男性患者, 32歳)

その結果, オイゲニルグルコシドを0.5%以上添加した場合, アルコールにより赤血球からのヘモグロビンの溶出は40%以上抑制された(図8)。したがって, オイゲニルグルコシドはアルコールの刺激を緩和する作用を有することが判明した。

7. おわりに

我々は男性型脱毛症の主因と考えられる男性ホルモンの作用を調節する安全性の高い物質とし

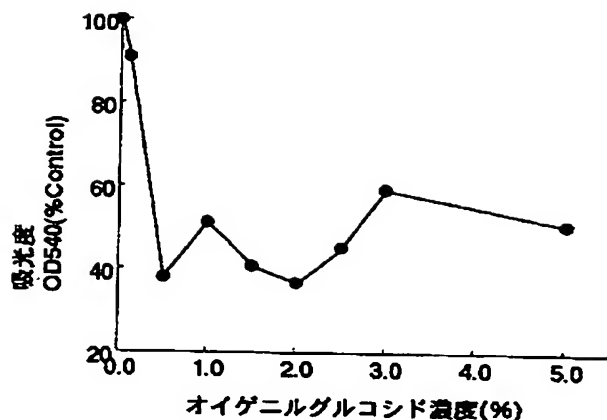


図8 オイゲニルグルコシドのアルコール刺激緩和作用

て, 丁子(チョウジ)の中の成分であるオイゲノールに着目し, その前駆体であるオイゲニルグルコシドを開発した。オイゲニルグルコシドはヒト頭皮で, 抗男性ホルモン作用を有するオイゲノールとなり, ヒト使用試験において良好な育毛効果を持つことが判明した²⁴⁾。つまり, オイゲニルグルコシドはヒト頭皮で抗男性ホルモン作用を発揮するオイゲノールをリリースコントロールする有用な育毛剤配合成分と言える。さらに, オイゲニルグルコシドはアルコール製剤である育毛剤を塗布した場合, アルコールの刺激緩和作用も有することを突き止めた。我々は今回ご紹介したオイゲニルグルコシドを「紫電改Z」に配合し上市した。今後, さらに, 育毛剤配合成分として, 安全性が高く, 良好な育毛作用を有する物質の開発を進めて行きたい。

謝辞

本研究を進めるにあたり, ヒト使用試験を実施頂いた(株)日本毛髪科学協会理事長渡辺靖先生(ワタナベ皮膚科院)に深謝致します。

参考文献

- 1) 濱田和人, 育毛剤の研究開発の現状と課題, *Fragrance Journal*, 28(2), 52~64 (2000)
- 2) Norwood O.T., Male pattern baldness: classification and incidence., *South. Med. J.*, 68, 1359

- ~ 1365 (1975)
- 3) Hamilton J.B., Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness., *Amer. J. Anat.*, 71, 451~480 (1942)
 - 4) Hamilton J.B., Patterned loss of hair in man: types and incidence., *Ann. NY Acad. Sci.*, 53, 708~728 (1951)
 - 5) Ludwig E., Classification of the types of androgenetic alopecia (common-baldness) occurring in the female sex., *Br. J. Dermatol.*, 97, 247~254 (1977)
 - 6) Randall V.A., Thornton M.J., Hamada K., Redfern C.P.F., Nutbrown M., Ebling F.J.G. and Messenger A.G.: Androgens and the hair follicle: cultured dermal papilla cells as a model system., *Ann. NY Acad. Sci.*, 642, 355~375 (1992)
 - 7) Randall V.A., Androgens and human hair growth., *Clin. Endocrinol.*, 40, 439~457 (1994)
 - 8) Mainwaring W.I.P., The mechanism of action of androgens., *Monographs on endocrinology*, Vol. 10, Springer-Verlag, Berlin (1977)
 - 9) King R.J.B., Structure and Function of steroid receptors., *J. Endocrinol.*, 114, 341~349 (1987)
 - 10) Chen H., Lin R.J., Schiltz R.L., Chakravarti D., Nash A., Nagy L., Privalsky M.L., Nakatani Y. and Evans R.M., Nuclear receptor coactivator ACTR is a novel histone acetyltransferase and forms a multimeric activation complex with P/CAF and CBP/p300., *Cell*, 90, 569~580 (1997)
 - 11) Randall V.A., Hibberts N.A., Thornton M.J., Merrick A.E., Hamada K., Kato S., Jenner T.J., De Oliveira I. and Messenger A.G., Do androgens influence hair growth by altering the paracrine factors secreted by dermal papilla cells?, *Eur. J. Dermatol.*, (2001) in press
 - 12) Randall V.A., Thornton M.J., Hamada K., Hibberts N.A., Merrick A.E., Kato S., Jenner T.J., De Oliveira I. and Messenger A.G., The hair follicle: a paradoxical androgen target organ., *Hor. Res.*, (2001) in press
 - 13) Bennet A., Stamford I.F., Tavares I.A., Jacobs S., Capasso F., Mascolo N., Autore G., Romano V., Di Carlo G., The biological activity of eugenol, a major constituent of Nutmeg (*Myristica fragrans*): studies on prostaglandins, the intestine and other tissues., *Phytotherapy Res.*, 2, 124~130 (1988)
 - 14) Boonchird C., Flegel T.W., *In vitro* antifungal activity of eugenol and vanillin against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*., *Can. J. Microbiol.*, 28, 1235~1238 (1982)
 - 15) Thomas P.A., Bhat K.S., Kotian K.M. Antibacterial properties of dilute formocresol eugenol and propylene glycol., *Oral Surg.*, 4, 166~170 (1980)
 - 16) Laekeman G.M., Van Hoof L., Haemers A., Vanden Berghe D.A., Herman A.G., Vlietinck A.J., Eugenol a valuable compound for *in vitro* experimental research and worthwhile for further *in vivo* investigation., *Phytotherapy Res.*, 90~96 (1990)
 - 17) 井端泰夫, 植物由来成分と皮脂への影響-テストステロン: 5 α -リダクターゼ阻害作用物質の探索., *Fragrance Journal*, 92, 78~83 (1988)
 - 18) Nirmala Menon A., Narayanan C.S. Glycosidically bound volatiles of clove (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et Per.) (Myrtaceae)., *Flavour Fragr. J.*, 7, 155~161 (1992)
 - 19) Stahl-Biskup E., Intert F., Holthuijzen J., Stengele M., Schulz G., Glycosidically bound volatiles: a review 1986-1991., *Flavour Fragr. J.*, 8, 61~80 (1993)
 - 20) Ikemoto T., Okabe B., Yamamoto N., Mimura K., Deodorizing with glycosidically bound volatiles: a novel method., *IFSCC Magazine*, 30~35 (1999)
 - 21) Moore R.J., Wilson J.D., Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: D4-3-ketotestosterone 5 α -oxidoreductase (rat ventral prostate) In: O'Malley B.W., Hardman J.G. (eds.) *Methods in Enzymology*, 36, Academic Press p.466~474 (1987)
 - 22) Hamada K., Thornton M.J., Laing I., Messenger A.G., Randall V.A., The metabolism of testosterone by dermal papilla cells culture from human pubic and axillary hair follicle concurs with hair growth in 5 α -reductase deficiency., *J. Invest. Dermatol.*, 106, 1017~1022 (1996)
 - 23) Orfanos C.E., Androgenetic alopecia: clinical aspects and treatment., In: Orfanos C.E., Happle R. (eds.) *"Hair and Hair Diseases"* Springer, Berlin, p.485~527 (1990)
 - 24) Hamada K., Uchiwa H., Ikemoto T., Nishi H., Kuwahara H., Watamabe Y., Eugenyl glucoside as an active ingredient for hair growth agent: release of eugenol from eugenyl glucoside on human scalp and 5 α -reductase inhibitory effect., *IFSCC Magazine*, (2001) in press

編集後記

〇…昨年12月カネボウから太陽の香りを演出する「エアーバヒューマンス」が発売され、話題を呼んでいる、この「太陽の香り」の成分は太陽光などの紫外線温度の作用などにより日に干した洗濯物やタオルの繊維から遊離する揮発性成分。その香りはアルデヒド、ケトン、アルコール類などの微妙なバランスの基に成り立っている

この香りを嗅ぐと左前頭部のゆらぎ係数が「気分が良い」状態を、右前頭部のゆらぎ係数が「心地良い」状態になる。すなわち、私たちが幼小の頃に体験したあの「やわらかく暖かいニオイ」。

現代の高ストレス社会においてやすらぎ感を覚える香りとして注目される。

本特集で掲載予定していた徳島大学の荒瀬教授の「育毛メカニズム研究の最前線」は先生の都合により掲載できませんでした。ご了承下さい。(R.M.)

〇…次男が歯の矯正治療をすることになり、検査を受けたところ虫歯菌の繁殖しにくい体質であることがわかった。ろくに歯磨きをしなくても虫歯になりにくいの、私も父も同様である。歯磨きをおろそかにすると年をとってから歯周病に苦しむことになるタイプだと歯科医に釘をさされた。歯が立派でも土台の歯茎がボロボロになって結局歯を失うことになるそうだ。このところの日本は政治も経済もまさに歯槽膿漏状態、地道な歯磨きを疎かにしたつげが回ってきているようだ。せめて自分の歯ぐらい毎日ケアしてとは思うのだがこちらも手抜き磨きが続く、情けない話である。(宇)

〇…最近、活性酸素に関するXYZ理論というものがある雑誌で読みました。Xは活性酸素、Yは抗酸化物質、そしてここでキーとなる物質がZ。従来は抗酸化物質Yは活性酸素Xを消去するとされていましたが抗

次号(2001年4月号)予告

特集/感性工学と化粧品開発

- ①感性工学の考え方式化粧品開発への応用(呉工業高等専門学校 長町)
- ②使用感と使用状況を考慮したフレグランス製品の開発(静岡大学情報学部 黒須)
- ③印象の工芸と製品開発(富士通大研開発部 大津)
- ④使用感と製品を繋ぐ一歩(人間生活工学研究センター 高野)
- ⑤感性工学と化粧品開発(資生堂CS開発センター 木)
- ⑥フレグランス製品の開発設計と使用時の感情変化(ニッセイ研究本部 森田)
- ⑦消費者の化粧品意識と顔のコンピュータ画像処理(花王化粧品研究所 前)
- ⑧フレグランスと感性工学(ポーラ化粧品研究所美容ソフト研究チーム)
- ⑨感覚刺激解離性研究の現状と感性工学への応用(資生堂ライセンス・イン・リサーチ 足利)
- ⑩化粧品の感性表現に関する研究(金沢工業大学人間系生活環境学研究所 神宮)
- ⑪香り設計のための官能評価(ニッセイ研究本部 池田)
- ⑫フレグランス製品の香り/顔合の評価の問題点(ライオン・インテグレーション研究所 細川)

酸化性物質Yは活性酸素Xを捕獲しているだけで消去はしていない、ここに物質Zが加わると活性酸素が光となって放出されるというもの。すでに発光の撮影装置も開発されZの役割を果たす物質探索が可能で、この理論が応用されると活性酸素を除去するための食品の組合せを明らかにしたり、新たな機能性食品の開発など様々な分野で活用が期待できるほか、医薬品の分野でも注目されているそうです。(n)

化粧品科学研究開発専門誌(月刊)

FRAGRANCE JOURNAL

(フレグランス ジャーナル)

定価2,800円(本誌2,687円) 年間購読31,500円(税込送料別)

2001年(平成13年)3月15日発行

2001年3月号(Vol.29, No.3) 通巻245

臨時増刊号は別売になります。

●本誌を確実に入手するために年間購読を是非おすすめ致します。お申込みは直接当社にお願い申し上げます。

FRAGRANCE JOURNAL LTD. Seibunkan Bldg., 1-5-9 Iidabashi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0072, Japan

禁転載：本誌掲載記事・論文等の複写・複製・転載を小社の許諾なく行うことを禁じます。落丁、乱丁などの場合はお取替えます。

発行人……津野田 勲 編集人……茂利 文夫

広告責任者……宇野 浩一 編集スタッフ……相川 直美

発行所……©フレグランス ジャーナル社

102-0072 東京都千代田区飯田橋1-5-9 精文館ビル1F

TEL 03-3264-0125 (代) FAX 03-3264-0148

振替口座 00150-6-169545 番

ホームページ: <http://www.fragrance-j.co.jp/>

本文印刷・製本：日本印刷 広告印刷：玉井美術印刷

またはChemical

数、ページ、発場合は、著者名、場合は編著者名まで、ページの順巻ページを採用。体の指定をして

英文の場合は例の名が複数の場合名以上の場合は、欧文の場合はet

場合は、「投稿中」。

mal, 27(11), 33

dermatitis, 5, 297

の実際”，文光堂

ソコンを使用して誌の原稿用紙を使コソを使用する場合明記し、テキスト。原稿は必ず出び図・写真をお送り送付も可能です。写真類は郵送してず著者の方が保管

ジャーナル社

田橋1-5-9

4-0148

jp

NCE JOURNAL 2001-

FRAGRANCE JOURNAL 2001-3

Page 48, right column

2. Main component of clove bud, eugenol, and a precursor eugenyl glucoside

Clove bud is a bud of evergreen high tree belonging to *Myrtaceae* called a scientific name: *Eugenia caryophyllata*, and a material in which the bud is dried in the sun is used as clove which is one of the world four spices. The history of the clove as an edible material is too long and goes back to before Christ, and it has been used as a miracle drug for stomach or intestines. Also, it has been said that when a person takes the clove, his/her hair becomes healthy, which means it is excellent in hair growing effects, and the person does not have a white hair. At present, a clove oil obtained by distilling the bud thereof has widely been used as a fragrance of cosmetics or chemicals.

The component of the clove oil comprises 70 to 90% of eugenol, and as the other components, acetyl eugenol, caryophyllene, etc., have been known. The eugenol which is the main component has been reported¹³⁾⁻¹⁶⁾ to have an excellent anti-inflammatory action, antibiotic action or antioxidant action, etc., and further has been said to have an action like an anti-male hormone¹⁷⁾. However, the eugenol has a specific odor and has volatility so that any device for making a preparation is considered to be taken. Thus, the reporters have attracted attention^{18), 19)} that eugenol contained in the clove is present at the time of flowering the bud as a glycoside, and investigated various kinds of glycosides. As a result, a glycoside of the eugenol is odorless and hydrophilic white powder, which is a stable substance, and as one of these glycosides, eugenyl glucoside is investigated as a component for a hair growing agent (Fig. 2).

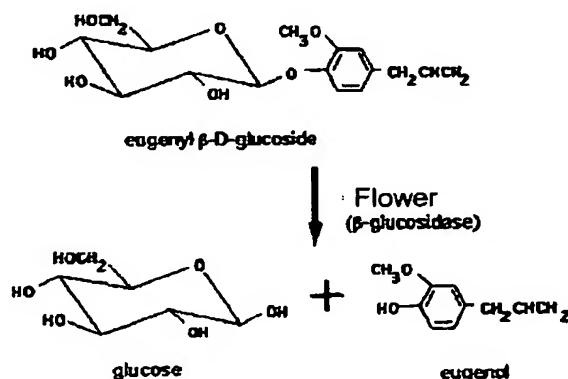


Fig. 2 Structure of eugenyl glycoside

Table 1 5 α -reductase inhibitory activity of vegetable derived omponents

Sample Name	IC ₅₀ (%)
Positive control (E2)	0.0022
Eugenol	0.0430
Lavender oil	0.2100
Sesame oil	0.2300
Duke extract	0.8000
Gentiana extract	1.5800
Rehmannia chinensis root extract	2.2400
Clove extract	2.2400
Processed aconite extract	2.8900
Glossphyline extract	2.9200
Cedrat oil	3.0600
Citrus oil	3.2200
Eugenyl glycoside	4.0600
Gaba tea extract	4.3000
Zanthoxylum piperitum peel extract	13.8000
Japanese Mallotus	> 20
Acerola extract	> 20
Common cocklebur extract	> 20
Capsaicin	> 20
Gonzrango extract	> 20
Crataegus cuneata fruit extract	> 20
Jiougi extract	> 20
Touchi extract	> 20
Carrot extract	> 20
Lawsonia inermis henna extract	> 20
Peppermint extract	> 20

Botanicals

A Phytocosmetic Desk Reference

Frank S. D'Amelio, Sr.



CRC Press

Boca Raton London New York Washington, D.C.

1. Duke, J., *Handbook of Phyto Chemical Constituents of Grass Herbs and Other Economic Plants*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1992.
2. Leung, Y. A/B, Steven Foster, *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 1996.

CINCHONA.....See **QUIN-QUINA**

CLEMATIS HERB

Clematis vitalba L.

***INCI Name**

<i>Clematis vitalba</i> Extract	Part Used: Leaves	CAS#: 84929-63-5
		Family: Ranunculaceae
		Synonyms: Old Man's Beard, Travelers Joy
		Part Used: Dried aerial parts

Habitat and Range

Woods, hedges, thickets, June to August; most of Europe.

Description

A robust, woody, deciduous-leaved climbing plant to 30 m with clusters of white flowers toward the end of the present year's branches, and conspicuous, grey, feather fruit clusters. Flowers 2 cm, fragrant, in lax terminal and axillary clusters; petals spreading, densely hairy on both sides. Leaves pinnate with 3 to 9 oval, stalked leaflets, each 3 to 10 cm. Fruit with numerous carpels, each with long styles with dense, spreading, white hairs.

Properties

As a bach flower remedy (aromatherapy), it is used for dementia, mental escape from reality, inattentativeness, indifference, said to have antibiotic properties, rubefacient, antiscrofulous properties. Homeopathic preparations are used to treat blisters, sores, and inflammation.

Constituents

Caffeic acid, behenic acid, chlorogenic acid, clematine, vitalbiosides, sterols, protein, melissic acid.

CLOVES

Syzygium aromaticum (L.) Merr et Perry

***INCI Name**

<i>Syzygium aromaticum</i>	Part Used:	CAS #: 84961-50-2
		Family: Myrtaceae
		Synonyms: <i>Eugenia caryophyllus</i> (Spreng.)
		Bull, et Herr., <i>Carophyllus aromaticus</i> L.,
		<i>Caryophyllum</i> , <i>Flores caryophylli</i>
		Part Used: Flower buds

Habitat and Range

Native to the Molucca Islands. In 1770, it was introduced into Mauritius and Reunion, then brought to Zanzibar and Pemba. It is now extensively cultivated on these two islands and furnishes the bulk of the world's supply.

Description

From 10 to 17.5 mm in length; the solid inferior ovary more or less cylindrical, and somewhat four-angled; dark brown, terminated by an epigynous calyx with four incurved teeth about 3 mm in length, and surmounted by a light brown globular portion consisting of four imbricated, glandular-punctate petals, which alternate with the calyx teeth; stamens numerous, crowded, and incurved, style 1, ovary two-locular, with numerous ovules; odor strongly aromatic; taste pungent and aromatic, followed by a slight numbness.

Properties

They are due to the volatile oil. It has anodyne and mildly antiseptic properties, exhibiting broad antimicrobial activities as well as anthelmintic and larvicidal properties. It is an agreeable aromatic stimulant, antispasmodic, and has carminative properties.

Constituents

The buds yield 15 to 18% volatile oil containing 60 to 90% Eugenol, 2 to 27% eugenol acetate, and 5 to 12% β -caryophyllene. The buds also contain sterols, flavonoids, protein, lipids, carbohydrates, vitamins, and others.



Cloves

COLEUS ROOT

Coleus forskohlii (Willd.) Briq

*INCI Name

Coleus Root

Part Used:
Root, leaves

Family: Lamiaceae (Labiatae)
Synonyms: *Plectranthus barbatus*
Part Used: Root, leaves

Habitat and Range

The plant is distributed over the subtropical to temperate climate zones in the mountains of Africa, Burma, Nepal, Sri Lanka, and Thailand. It is native to India, where it is widely cultivated.

Description

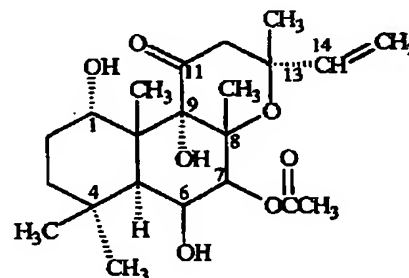
An aromatic perennial with tuberous roots and erect stem reaching 60 cm. The taste of the leaf is at first pleasantly aromatic, afterwards very pungent; the odor is agreeable and refreshing.

Properties

It has an inhibitory activity on melanin formation, hence its use in cosmetic preparations intended to whiten the skin. It activates adenylyl cyclase reaction, suggesting its value as a bronchodilator, anti-allergy and antiglaucoma agent. It lowers blood pressure; it is antispasmodic and heart tonic.

Constituents

Volatile oil and the labdane diterpene forskolin, which is responsible for most of the activities of the drug.



Forskolin

1. Robbers, J.E., Speedie, J.K., and Tyler, E., *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*, Williams & Wilkins,